

THROMBOSES ET EMBOLIES QUATRE ANS DE TRAITEMENT PAR LES ANTICOAGULANTS

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Zurich
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Louis PFAEFFLI

de Genève

Acceptée sur le préavis du Professeur E. Held

ZURICH 1953

Imprimerie H. Studer S. A., Genève

THROMBOSES ET EMBOLIES QUATRE ANS DE TRAITEMENT PAR LES ANTICOAGULANTS

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Zurich
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Louis PFAEFFLI

de Genève

Acceptée sur le préavis du Professeur E. Held

ZURICH 1953

Imprimerie H. Studer S. A., Genève



Ma vive gratitude va à Monsieur le Professeur Ernest Held pour l'appui qu'il m'a donné au cours de l'élaboration de ce travail, et pour l'enseignement que j'ai eu le privilège de recevoir lors des années passées dans sa clinique.

A mes parents.

A ma femme.

Etiologie et pathogénie de la thrombose

L'intérêt suscité ces dernières années par la maladie thrombo-embolique à poussé maint auteur à reprendre les notions pathogéniques classiques et à les approfondir.

La maladie fut attribuée tour à tour à une lésion primitive de l'endothélium veineux provoquée par un germe pathogène (strepto, coli, gono, etc.) se fixant sur la paroi au cours d'une bactériémie, et provoquant un précipité de fibrine, lequel donne naissance au thrombus, ou à un trouble de la coagulation du sang aggravé par certains facteurs d'hémodynamique.

Actuellement, si bien des points restent obscurs, si bien d'autres points sont discutables, on a échafaudé plusieurs théories, dont certaines grandes lignes sont communes, quoique plus ou moins mises en évidence par leurs auteurs. Personne ne nie les troubles de la crase sanguine accompagnant une opération ou un accouchement : hyperplaquettose, hyperfibrinémie, hyperrétractibilité du caillot, baisse du taux d'antithrombine.

Tout le monde admet la stase sanguine pendant la période post-opératoire ; elle est provoquée par la déshydratation, par l'immobilisation et par les mauvaises conditions de respiration et de circulation.

A cela viennent s'adjoindre les troubles neuro-végétatifs toujours constatés au niveau du segment touché.

La théorie infectieuse aussi subsiste encore, bien que sous une forme modifiée, dans laquelle la toxine importerait plus que le microbe, et créerait au niveau de l'endoveine les conditions nécessaires au développement du caillot. On admet aussi que les deux

types cliniques de thromboses, la phlébo-thrombose (caillot rouge flottant dans la lumière du vaisseau, avec grand danger d'embolie) et la thrombo-phlébite (caillot adhérent à la paroi, avec phénomènes inflammatoires) relèvent de la même origine. Cependant pour la clinique, le diagnostic de la première sera plus ardu que pour la seconde, et pourtant de sa rapidité dépend le succès du traitement, car l'embolie mortelle sans signes prémonitoires n'est pas rare.

Diagnostic précoce de la thrombose

Laissant de côté les signes cliniques dont nous reparlerons plus tard, faisons une revue rapide des moyens que la technique moderne met aujourd'hui à notre disposition pour le dépistage des troubles de la coagulation. Il s'agit de tests de laboratoire qu'on peut diviser en deux groupes, les premiers ne s'adressant qu'à la recherche de la coagulation totale, dans son ensemble, les autres ne tenant compte que de certains facteurs jouant un rôle dans le processus compliqué de la coagulation.

Dans le premier groupe, le test le plus connu et le plus employé est certainement le test de Soulier, dit de résistance à l'héparine.

Dans le second groupe, nous trouvons la détermination du taux de prothrombine, de fibrinogène, des co-facteurs, du temps d'anti-thrombine, la numération des plaquettes, et enfin la rétraction du caillot.

Notre but n'est pas de discuter les techniques employées pour ces recherches de laboratoire, ni même d'en déterminer la valeur exacte. Constatons cependant que l'enthousiasme soulevé par l'apparition de ces tests a bien diminué. En réalité, nous n'avons pas encore le moyen d'affirmer ou d'exclure avec certitude la présence d'une thrombose au stade pré-clinique, car plusieurs facteurs interviennent dans la formation du thrombus, et aucun test ne donne une vue d'ensemble de ce processus.

Voici, selon F. Koller, la manière dont se crée le thrombus : Agglutination de plaquettes, puis de globules rouges, en présence de fibrinogène. L'agglutination des éléments figurés se passe comme

suit : prothrombine + thromboplastine et facteurs 5 et 7 + calcium = thrombine.

Thrombine + fibrinogène = fibrine.

Tous ces éléments figurent dans le sang, et certains d'entre eux augmentent selon les circonstances (opérations, maladies aiguës, accouchements). Ils sont accompagnés d'éléments antagonistes (héparine, antithrombine) qui augmentent parallèlement après les opérations et les accouchements. La thrombose ne se produit donc qu'au moment où l'équilibre entre ces deux groupes est rompu.

Le but du traitement anticoagulant est, en cas de thrombose ou de menace de thrombose, de rétablir cet équilibre en augmentant la quantité d'héparine ou en diminuant la quantité de prothrombine par les médicaments du type dicoumarol.

Les médicaments anticoagulants

Ils sont de deux ordres, différents dans leur constitution, leur point d'attaque, leur effet.

L'héparine, anticoagulant physiologique puisqu'on la trouve dans l'organisme, agit comme antithrombine et antiprothrombine (F. Koller), et peut-être comme fibrinolytique (Halse). Son action sur les capillaires est discutée, certains la nient, d'autres la considèrent comme réelle (hématurie dans les surdosages).

Elle présente de grands avantages. Action rapide pour peu qu'on l'injecte i.-v., maniement facile et très sûr, car elle est rapidement neutralisée dans l'organisme par une injection de sulfate de protamine, de sorte qu'on peut instantanément juguler une hémorragie.

On peut lui reprocher son prix, son mode d'administration qui ne peut être que parentéral, et la douleur que finissent pas provoquer des injections longtemps répétées.

Les dérivés de la dicoumarine (dicoumarol, tromexan) sont des produits chimiques synthétiques qui agiraient sur le facteur 7 et la vitamine K (F. Koller). Ils se prennent par la bouche, sont beaucoup moins chers que l'héparine, et d'après notre expérience personnelle, sont bien tolérés, quoique le tromexan provoque parfois de

l'inappétence. Nous n'avons en tout cas jamais vu de lésion du parenchyme hépatique due au dicoumarol.

Leur maniement, dès qu'on en a pris l'habitude, n'est pas difficile. Malheureusement, leur action est lente à se faire sentir (12-24 heures pour le tromexan, 48 heures pour le dicoumarol). Ils provoquent des lésions de l'endothélium des capillaires, et leur surdosage peut amener de véritables diathèses hémorragiques. Leur antidote serait la vitamine K naturelle (F. Koller), et la transfusion de sang.

Nous avons toujours employé les anticoagulants sous surveillance stricte du temps de coagulation pour l'héparine, et du taux de prothrombine pour le dicoumarol et le tromexan, de peur d'exposer nos malades aux surdosages et aux hémorragies qui peuvent les accompagner.

Toute hémorragie ou danger d'hémorragie du système nerveux central, du tractus digestif, et du système urinaire contre-indique l'emploi de ces médicaments. De plus, une atteinte hépatique interdira la dispensation de dicoumarol.

Symptomatologie de la thrombose

Elle est en grande partie conditionnée par la localisation du point de départ de l'affection, elle est en outre diverse, se manifestant soit par les grands signes classiques, montée du pouls et de la température, apparition d'œdème et de douleur, de modifications de la coloration et de la consistance d'un membre ou au contraire, n'apparaissant qu'au médecin qui la cherche, sous forme de crampe d'un groupe musculaire, de lourdeur d'un segment, de douleur à la palpation localisée sur une petite partie d'un trajet veineux.

Certains de ses signes sont fugaces, comme la douleur pré-talonnière, et ne peuvent être constatés que par des examens soigneux et répétés.

La majorité des thromboses commence dans les veines profondes du mollet et dans les veines plantaires (Bauer).

On comprend dès lors l'importance qu'il faut attacher à la palpation et à l'inspection de la jambe, en essayant de faire exactement la part entre douleur d'origine purement musculaire, et douleur d'origine veineuse.

Et l'on est souvent surpris en voyant combien fréquemment l'évolution de tel ou tel cas montre que là où l'on pensait avoir affaire à une simple crampe, il s'agissait en réalité d'une thrombose. Le diagnostic se fait malheureusement parfois seulement lorsque survient l'embolie pulmonaire.

Aussi estimons-nous indispensable, pour autant que ce soit possible, de ne pas attendre les signes de la période d'état pour commencer le traitement anticoagulant. Car l'expérience montre que la durée et l'efficacité du traitement sont fonction de sa précocité.

La mesure de la vitesse de sédimentation des hématies à intervalles réguliers donne une vue fidèle de l'évolution de la maladie. Ses variations ne font cependant jamais que suivre les signes cliniques. En d'autres termes, la disparition des symptômes, appuyée par un retour à la normale de la V. S. nous donnera pratiquement la certitude de la fin de l'affection. Nous avons en général attendu ce moment pour lever nos malades, et cela explique la discordance de nos résultats quant à la durée de l'alitement par rapport aux chiffres des Nordiques et des Américains.

Cette attitude de prudence dans l'appréciation du début, de l'évolution et de la fin de la maladie nous a été dictée par le nombre d'embolies pulmonaires survenues sans signes prémonitoires, ou lorsque la situation paraissait avoir tendance à se normaliser.

Les expériences d'autrui

Dans la littérature des pays nordiques, de l'Amérique et du Canada, on trouve des séries de plusieurs milliers de cas auxquels fut appliquée la thérapeutique anticoagulante, comparées à des séries témoins tout aussi importantes. La diminution de la mortalité, la brève durée du traitement et la banalité des suites qui ressortent de ces chiffres sont réellement impressionnantes.

Jorpes cite Bauer apportant deux séries de l'Hôpital de Mariestad (Suède), la première de 25.628 cas, sans traitement anticoagulant, comportant 264 cas de thromboses, avec 47 embolies mortelles (18 % de mortalité), et une durée moyenne d'alitement de 40 jours ; la seconde série, de 20.002 cas, avec traitement à l'héparine, donnant 258 thromboses, avec 3 embolies mortelles, et une durée moyenne d'alitement de 4,6 jours.

Dans le premier groupe, des séquelles durables et sérieuses (troubles trophiques importants au niveau du membre thrombosé pouvant entraîner un certain degré d'invalidité, et représentant des risques de récédives).

Dans le second groupe, pas de séquelles, ou alors des troubles insignifiants.

Bauer démontre par des phlébographies que l'héparine fait littéralement avorter la thrombose prise au début.

Zilliacus, dont nous trouvons les chiffres dans un article de Jorpes également, étudie en 1945, 1158 cas de thrombose sur 256.282 malades de 20 hôpitaux suédois. Dans ce matériel, 1 cas sur 4 ne reçoit pas de traitement anticoagulant, et reste alité en moyenne 5 semaines, la fièvre durant 23 jours ; alors que les malades héparinisés sont debout après 8-10 jours et sont afébriles après 7-10 jours.

9,4 % des cas traités classiquement moururent, alors que 1,4 % seulement des héparinisés décédèrent.

Le risque évoqué par certains de voir le thrombus se détacher du fait du traitement anticoagulant n'est donc absolument pas confirmé par ces importantes séries. Dans ce même matériel, Zilliacus constata 31 % de cas d'extension de la phlébite à l'autre jambe dans le premier groupe, et 2,2 % dans le second.

La statistique de 280 cas d'embolies sans thrombose préalablement constatée est tout aussi favorable. Ce groupe est divisé en trois : embolies immédiatement mortelles 114, cas traités conservativement 63, et cas traités à l'héparine ou au dicoumarol 103.

Dans 60 cas du premier groupe, l'autopsie démontra l'existence de thromboses des veines profondes du mollet (dans 26 cas, ces

veines ne furent pas examinées). On eût pu certainement diagnostiquer l'affection à temps dans un certain nombre de ces cas et les sauver.

21 cas du second groupe moururent, dont certains après plusieurs embolies.

Neuf des 103 malades du groupe 3 moururent.

A la clinique Mayo, Barker rapporte 292 cas d'embolies et 280 cas de phlébites post-opératoires traitées au dicoumarol, avec seulement 11 cas d'embolies subséquentes, dont 1 mortelle.

Dans les hôpitaux suédois, le traitement à l'héparine comporte 350-450 mgr. d'héparine par jour en 3 injections (Merz a ajouté une quatrième injection), puis le troisième jour on diminue la dose à 300-350 mgr. Lorsqu'on y adjoint du dicoumarol, l'héparine est donnée jusqu'à ce que le taux de prothrombine soit suffisamment abaissé. Dès le deuxième jour, les malades doivent bouger le plus possible dans leur lit.

Dans les petits hôpitaux, on ne donne que de l'héparine à cause de l'impossibilité de mesurer le taux de prothrombine.

On ne détermine pas le temps de coagulation. Il y a peu de contre-indications à l'héparine, et le risque d'hémorragie est petit.

Dans notre pays également ont paru d'assez nombreuses statistiques, les plus importantes étant celles de Th. Koller et de Merz.

Koller, à Zurich, entre 1922 et 1942, trouve sur 35.204 accouchements 494 thrombo-embolies (1,4 ‰), 7 embolies mortelles (1,4 ‰ des thrombo-embolies), représentant le 0,02 ‰ du total des accouchements. Pour la division de gynécologie, les chiffres sont respectivement de 21.726 malades, 394 thrombo-embolies (1,8 ‰) et 47 embolies mortelles (12 ‰ des thromboses, et 0,22 ‰ au total).

On peut comparer ces chiffres avec ceux de Zilliacus :

Fréquence de la thrombo-embolie 2,66-3,5 ‰ de tous les malades.

Fréquence des embolies 25-66 ‰ des thrombo-embolies.

Fréquence des embolies mortelles 10-25 ‰ des thrombo-embolies et 0,10-0,65 ‰ de tous les malades.

Toujours selon Zilliacus, l'extension de la thrombose du mollet à la cuisse se produit dans 80 ‰ des cas, et le passage à l'autre

jambe dans 30 % des cas. Pour Koller, il aurait lieu dans 80 % des cas lors des thromboses du post-partum.

L'alitement dure selon Koller 41 jours en moyenne, selon Zilliacus 35 jours seulement.

La statistique de Fritsche, à Glaris, est extrêmement intéressante, elle porte sur trois périodes distinctes par la manière d'envisager la prophylaxie de la thrombo-embolie.

Première période : pas de prophylaxie, 3,25 ‰ d'embolies mortelles post-opératoires.

Deuxième période : analeptiques et mobilisation précoce, 3,21 ‰ d'embolies mortelles.

Troisième période : lever précoce, 0,19 ‰ d'embolies mortelles.

On voit par là que les progrès réalisés ces dernières années ne tiennent pas seulement à l'introduction des anticoagulants. Il est en effet indéniable qu'outre l'apparition de ceux-ci dans l'arsenal thérapeutique, un grand effort a été fait dans chaque clinique pour une prophylaxie consistant en mobilisation et lever précoce, dépistage plus rapide et plus soigneux de la thrombo-embolie, meilleure préparation pré-opératoire, et élimination préalable des foyers occultes d'infection. Tous ces facteurs s'accumulent et permettent d'intensifier la lutte contre la thrombose.

Les chiffres tirés de la monographie de Merz concernant la mortalité post-opératoire dans deux cliniques gynécologiques de Suisse vont le confirmer.

A Bâle, on voit la mortalité post-opératoire par embolie passer de 0,9 % entre 1922-1926, à 0,64 % en 1927-1930, à 0,58 % en 1931-1934, à 0,7 % en 1935-1938, à 0,77 % en 1939-1942 et à 0,21 % en 1943-1948.

Pour les mêmes groupes d'années, la mortalité post-opératoire totale était successivement de 2,91, 1,91, 1,68, 1,45, 2,37 et 0,95 %.

A Zurich, en 1935-1938, mortalité totale de 2,09 %, par embolie 0,78 %.

En 1939-1942, mortalité totale 0,64 %, par embolie 0,09 %.

En 1943-1947, mortalité totale 1,08 %, par embolie 0,19 %.

Résultats du traitement anticoagulant à la Maternité de Saint-Gall

D'avril 1940 à mai 1946, à la Maternité de Saint-Gall, 24 femmes moururent d'embolie pulmonaire. A cette époque, on n'y employait pas encore les anticoagulants. On s'efforçait de prévenir la thrombose et l'embolie par des massages, par de la gymnastique, et par l'élimination des foyers infectieux de l'organisme (granulomes dentaires, caries dentaires et amygdalites). Le lever précoce était loin d'être appliqué systématiquement pour les opérées et les accouchées. Dès que survenait la maladie, l'immobilisation du sujet et le traitement local entraient seuls en ligne de compte.

Dès juin 1946, le dicoumarol, parfois le tromexan, puis la liquémine furent introduits et jouèrent leur rôle à côté des anciennes mesures de prophylaxie et de traitement.

Le sujet de cette thèse est d'établir une comparaison entre les résultats obtenus du 1^{er} avril 1940 au 31 mai 1946 par le repos et le traitement local, et les résultats obtenus du 1^{er} juin 1946 au 1^{er} avril 1950 par le traitement anticoagulant associé aux anciennes mesures.

Quelques remarques s'imposent à propos de cette comparaison. Tout d'abord, les succès obtenus dans la lutte contre la thrombo-embolie ne sont pas dus uniquement aux anticoagulants. Il faut tenir compte de l'introduction à cette même époque des puissants moyens anti-infectieux que sont les antibiotiques. Or, chez les opérées et les accouchées, la thrombose d'origine septique existe certainement. En supprimant une partie des infections, les antibiotiques peuvent diminuer le nombre des thromboses.

En outre l'amélioration extraordinaire des procédés de narcose, et l'emploi toujours plus abondant des infusions de liquides destinés à remplacer la masse sanguine perdue au cours d'une intervention ou d'un accouchement ont beaucoup modifié les suites opératoires en diminuant énormément le nombre des malades déshydratés, hypotendus, et shockés dont le désordre circulatoire faisait des victimes toutes désignées de la maladie thrombo-embolique.

A ce propos, on peut ajouter que la diminution des morts post-opératoires d'origine cardiaque ou par infection peut augmenter

les cas d'embolies, car l'opérée qui échappera à la péritonite mortelle, pourra par la suite développer sa thrombose.

Au cours de la seconde période, du 1^{er} juin 1946 au 1^{er} avril 1950, nous pouvons dénombrer 11 embolies mortelles, dont aucune ne bénéficia du traitement anticoagulant, car il s'agissait de cas diagnostiqués trop tard pour que l'on puisse faire quoi que ce soit. Parmi ces 11 femmes, 6 étaient porteuses de cancers utérins ou ovariens arrivés au terme de leur évolution. Aucune des femmes traitées selon les données que nous indiquons plus bas n'est décédée.

Outre les mesures d'ordre général (mobilisation, massages, élévation de l'extrémité inférieure du corps, etc.) nous avons employé le dicoumarol, et parfois le tromexan, de façon à maintenir le temps de prothrombine à 35'' environ (ce qui correspond à un taux de prothrombine de 30-35 %), en pratiquant des dosages quotidiens au début du traitement, puis trois fois par semaine lorsque nous connaissions les réactions de la malade envisagée.

L'héparine fut introduite plus tard, nous la prescrivions i-v ou i-m selon les cas, en déterminant le temps de coagulation jusqu'à deux ou trois fois par jour et en cherchant à le maintenir à 10-13' environ.

Dès le début de 1948, les embolies furent traitées d'emblée à la liquémine, puis après trois jours on y associait le dicoumarol, et dès l'instant où le temps de prothrombine était assez élevé, on arrêtait la liquémine. Peu après les thromboses graves bénéficièrent du même traitement. Au début, nous ne levions les malades qu'une semaine ou dix jours après que tous les symptômes aient disparu et que la vitesse de sédimentation ait montré une tendance à la normalisation. Par la suite, n'ayant constaté ni accident ni inconvénient d'aucune sorte, nous avons progressivement diminué ce délai d'attente, et levé les malades dès la disparition de la douleur, pour autant que température et pouls soient revenus à la normale.

Nous disposons donc de deux groupes numériquement assez importants, facilement comparables entre eux puisqu'ils sont issus de la même population, qu'ils ont été observés dans la même clinique, et traités selon les directives du même directeur médical.

D'autre part, les indications et les techniques opératoires sont restées à peu près les mêmes au cours des dix ans sur lesquels s'échelonnent nos observations.

Ces deux groupes, nous allons les examiner de différentes manières. Tout d'abord les accouchées d'une part, et les malades de la division gynécologique d'autre part. Ensuite les femmes qui ont reçu du dicoumarol ou du tromexan seulement, et celles qui ont eu le traitement associé liquémine dicoumarol.

Puis les opérées, quelle que soit l'opération subie. Et enfin les femmes qui ont subi des interventions par voie vaginale. Dans ce dernier groupe, qui a l'avantage d'être nombreux, les différences d'âge sont peu prononcées, l'élément infectieux pré-opératoire ne joue pratiquement pas de rôle, et les techniques n'ont pas du tout changé.

Tableau 1.

OBSTÉTRIQUE

	1940-46	1946-50
Accouchements	6333	4421
Thromboses pures	27	41
Embolies	30	25
Embolies mortelles	4	1
Total des morts	26	12
‰ thrombo-embolies par rapport au total .	0,96 ‰	1,54 ‰
‰ embolies par rapport à Th.-E.	55,73 ‰	38,8 ‰
‰ embolies mortelles par rapport à Th.-E.	6,55 ‰	1,49 ‰
‰ embolies mortelles par rapport à embol.	11,76 ‰	3,84 ‰
‰ embolies par rapport au total	0,53 ‰	0,58 ‰
‰ embolies mortelles par rapport au total	0,06 ‰	0,02 ‰
‰ embolies mortelles par rapport à mortalité totale	15,38 ‰	8,33 ‰
Mortalité totale	0,41 ‰	0,27 ‰
Durée moyenne alitement thrombose	39 jours	24,5 jours
Durée moyenne alitement embolie .	34,5 jours	27 jours
Nombre de cas avec récurrence d'embolie .	7	5
Nombre d'embol. apparues après phlébite	8	5
Nombre d'embolies après césarienne et laparotomie	12	12
Nombre d'embolies après interventions vaginales	4	5

	1940-46	1946-50
Nombre de thromboses après césarienne et laparotomie	10	15
Nombre de thromboses après intervention vaginale	3	5
Nombre d'embolies mortelles après inter- ventions majeures	2	1

Tableau 2. GYNÉCOLOGIE

	1940-46	1946-50
Malades	5344	3692
Thromboses pures	46	64
Embolies	56	44
Embolies mortelles	20	10
Total des morts	79	53
‰ mortalité totale	1,47 ‰	1,43 ‰
‰ Th.-E. par rapport au total	2,28 ‰	3,2 ‰
‰ embolies par rapport à Th.-E.	62,29 ‰	47,45 ‰
‰ embolies mortelles par rapport à Th.-E.	16,39 ‰	8,47 ‰
‰ embol. mortelles par rapport à embolie	25,31 ‰	17,85 ‰
‰ embolies par rapport au total	1,44 ‰	1,51 ‰
‰ embolies mortelles par rapport au total	0,37 ‰	0,27 ‰
‰ embolies mortelles par rapport à morta- lité totale	25,32 ‰	18,86 ‰
Durée moyenne alitement thrombose . . .	20,7 jours	20 jours
Durée moyenne alitement embolie	24 jours	24,5 jours
Nombre de cas avec récurrence d'embolie .	14	5
Nombre d'embol. apparues après phlébite	12	8
Nombre d'embol. après interventions maj.	66	39
Nombre d'embolies mortelles après inter- ventions majeures	14	7
Nombre de thromboses après interven- tions majeures	31	48

Mis à part les bons résultats donnés par le nouveau traitement, qui ne demandent pas de commentaires, il est frappant de relever dans les deux tableaux précédents l'augmentation du nombre des thromboses dans la seconde période. Nous estimons qu'elle est due uniquement à une recherche plus soigneuse et à une appréciation moins légère des symptômes.

Tableau 3.

Embolies traitées Liquém. + dicoum.		Récidives	Embolies post-phléb. Liquém. + dicoum.	Alitement moyen
Gyn.	35	5	6	
Obst.	16	3	3	
Total	51	8 (15,8 %)	9 (17,6 %)	22,3 jours
Embolies traitées dicoumarol seul		Récidives	Embolies post-phléb. Dicoumarol seul	Alitement moyen
Gyn.	11	3	2	
Obst.	9	2	2	
Total	20	5 (25 %)	4 (20 %)	36,6 jours

Tableau 4.

Thromboses traitées Liquém. + dicoumarol		Alitement moyen	Thromboses trait. dicoumarol seul	Alitement moyen
Gyn.	22		42	
Obst.	10		31	
Total	32	20,7 jours	73	22,1 jours

On ne peut manquer de constater en examinant les deux tableaux précédents une légère différence en faveur du traitement combiné. Cependant dans l'appréciation des valeurs respectives des deux sortes de traitement, il ne faudra pas oublier, à propos de la durée moyenne de l'alitement que nous sommes devenus beaucoup moins timides au fur et à mesure que nous constatons l'excellence du traitement anticoagulant ; or l'introduction de la liquémine s'est faite au début de 1948 pour les embolies, et à fin 1949 systématiquement pour les thromboses (les thromboses graves ayant bénéficié dès 1948 du même traitement que les embolies). Et c'est sur l'impression favorable laissée par le traitement au dicoumarol que nous nous sommes enhardis à lever nos malades de plus en plus tôt. Une catégorie est restée semblable à elle-même au cours des périodes 1940-1946 et 1946-1950. Il s'agit des embolies survenues sans signe d'alarme. Dans la première période, nous en trouvons 90 sur 110, soit 81,8 %, et dans la seconde 67 sur 80, soit 83,7 %.

Tableau 5.

Opérations majeures	1940-1946		1946-1950	
	Gyn. 2058 Obst. 168	2226	1254 150	1404
Mortalité post-opér.	Gyn. 38 (1,84 ⁰ / ₀) Obst. 15 (8,93 ⁰ / ₀)	53 (2,38 ⁰ / ₀)	19 (1,51 ⁰ / ₀) 9 (6 ⁰ / ₀)	28 (1,99 ⁰ / ₀)
Mortalité embolie	Gyn. 14 (0,68 ⁰ / ₀) Obst. 2 (1,19 ⁰ / ₀)	16 (0,71 ⁰ / ₀)	7 (0,55 ⁰ / ₀) 1 (0,66 ⁰ / ₀)	8 (0,56 ⁰ / ₀)
Mortalité infection	Gyn. 12 (0,58 ⁰ / ₀) Obst. 4 (2,38 ⁰ / ₀)	16 (0,71 ⁰ / ₀)	4 (0,31 ⁰ / ₀) 1 (0,66 ⁰ / ₀)	5 (0,35 ⁰ / ₀)
Mortalité autres causes	Gyn. 12 (0,58 ⁰ / ₀) Obst. 9 (5,35 ⁰ / ₀)	21 (0,94 ⁰ / ₀)	8 (0,63 ⁰ / ₀) 7 (4,66 ⁰ / ₀)	15 (1,06 ⁰ / ₀)

Dans les opérations majeures sont comptées pour le service de gynécologie : toutes les laparotomies, y compris les exploratrices, les opérations sur le sein à part les biopsies et les incisions d'abcès, les opérations vaginales et les électro-coagulations de la vulve, à part les curettages, les poses de radium, les biopsies, et les interventions sur la glande de Bartholin.

Dans le service d'obstétrique entrent en ligne de compte les césariennes, avec ou sans hystérectomie et toutes les autres laparotomies, à l'exclusion de toutes les interventions vaginales telles que forceps, décollement manuel ou extraction par le siège avec ou sans version préalable.

Le tableau concernant la mortalité post-opératoire montre une faible diminution de la mortalité par embolie au cours de la période 1946-1950. On n'en peut rien déduire quant au traitement anti-coagulant, car, et nous l'avons déjà dit, aucune des femmes décédées n'en a bénéficié.

Dans la première période parce qu'il ne se faisait pas, et dans la seconde parce que tous les décès par embolie sont survenus brutalement, en quelques minutes. Tout au plus pourrait-on dire que notre observation s'est trouvée en défaut.

En nous en tenant à un type particulier d'opération, les vaginales, nous obtenons les chiffres suivants :

1940-1946. — 701 opérations de prolapsus, avec 46 thrombo-phlébites (6,5 %) donnant 31 embolies (4,5 %), dont 6 furent mortelles (0,9 %).

1946-1950. — 463 prolapsus opérés, 42 thrombo-phlébites traitées aux anticoagulants (9 %), dont 19 donnèrent des embolies (4 %) et pas un seul décès.

La proportion des embolies par rapport aux thromboses dans le premier et le second groupe se monte à 67 et 45 %.

Une propriété inexpiquée des anticoagulants, et cependant non négligeable, est leur effet antalgique.

Nous avons trouvé que chez les embolies de la deuxième série, la consommation moyenne de morphine était réduite d'un tiers par rapport aux embolies de la première série. Pour citer des chiffres exacts, une femme atteinte d'embolie dans les années 1940-1946 consommait de la morphine pendant 4,5 jours, alors qu'entre 1946-1950 elle n'en usait que pendant 3 jours.

Cet effet permet une meilleure aération du poumon et diminue les risques de stase et d'infection. Psychologiquement aussi cette action est appréciable.

Anticoagulants, grossesse et accouchement

Deux fois nous avons eu l'occasion de traiter des phlébites du mollet chez des gestantes au sixième et septième mois, au moyen du dicoumarol. Il s'agissait de deux cas tout à fait typiques avec élévation du pouls et de la température, douleur spontanée et provoquée dans le mollet, œdème de la jambe. L'une a pu quitter son lit après trois semaines, l'autre après un mois.

Les deux ont présenté en cours de traitement des epistaxis de un et deux jours respectivement, avec des temps de prothrombine de 50 et 36". Le traitement n'en fut pas moins continué.

Ces deux malades accouchèrent à terme et normalement. Ni les enfants ni les placentas ne présentaient quoi que ce soit de particulier.

On trouve cependant dans la littérature des cas de mort du fœtus survenus après administration de dicoumarol, avec des lésions démontrant le passage du médicament à travers le placenta. Beaucoup d'auteurs estiment qu'il y a là un risque à ne pas courir.

Nous n'avons pas d'expérience du traitement à la liquémine pendant la grossesse au cours des années 1946-1950, ni de ses répercussions possibles. Il faut se souvenir de la notion d'hématurie à la liquémine, bien que certains nient son action sur la paroi des capillaires. Nous avons toujours laissé nourrir les mères sous l'influence des anticoagulants et jamais nous n'avons constaté d'effet sur l'enfant. Nous regrettons de n'avoir jamais fait de tests de coagulation sur ces enfants.

Accidents dus aux anticoagulants

Les accidents hémorragiques dus aux anticoagulants ne sont pas rares, qu'il s'agisse de liquémine ou de dicoumarol.

Leur apparition est souvent déroutante, car on les voit parfois survenir avec des dosages faibles ou moyens, alors que les tests sanguins sont à peine modifiés ; et cela montre bien la relativité de ces tests sur lesquels on peut s'appuyer dans la grande majorité des cas, mais qui parfois sont infidèles, en ce sens qu'ils ne révèlent pas l'état de tous les facteurs en jeu dans les processus de la coagulation du sang.

Nous avons traité 173 malades au dicoumarol, ou dans une très faible proportion au tromexan. Sur ce nombre nous avons eu 23 hémorragies (13,29 %), très peu inquiétantes en général.

Soixante-dix-neuf malades ont reçu de la liquémine avant le début du traitement au dicoumarol, et y ont réagi en faisant des

hémorragies (13) dans 16,45 % des cas. Ces accidents étaient également sans gravité.

Une malade dont nous citerons l'observation plus bas n'a reçu que de la liquémine.

Au total nous avons eu 36 hémorragies dues au traitement et se manifestant comme suit :

Vingt-sept métrorragies, 4 épistaxis, 3 hématomes au lieu d'injection, dont 1 s'infecta fortement, 1 hématome de la paroi après opération, et 1 hématurie.

Trois cas méritèrent des transfusions de sang ou des injections de protamine pour arrêter des hémorragies inquiétantes. Pour l'un d'eux il s'agissait d'une phlébite très marquée suivie immédiatement d'une embolie chez une femme de 34 ans ayant subi une amputation du col, une stérilisation, une vésico-fixation selon Halban, une colporrhaphie antérieure et une colpopérinéorrhaphie.

Dès le début de la phlébite, on commence la liquémine, et deux jours après on doit prescrire du sulfate de protamine devant une hémorragie vaginale dépassant en intensité des règles moyennes. Le temps de coagulation ne monte pas au-delà de 12'.

Après quelques jours, devant la persistance des signes de phlébite et les troubles provoqués par l'embolie, on essaye de recommencer la liquémine, et dès le premier jour on déclenche une nouvelle hémorragie, moins importante cette fois, mais qui ne tarit pas, et qui nous force à suspendre le traitement.

Cette fois encore, le temps de coagulation n'a pas dépassé 12'. On renonce dans ce cas à l'emploi du dicoumarol, et la malade reste alitée plus d'un mois, avec trois semaines de fièvre et une jambe douloureuse et œdématisée pendant quatre semaines.

Il nous faut sous ce chapitre rapporter le cas d'une hémorragie mortelle, survenue en 1941, chez une femme opérée de prolapsus. Elle présentait d'assez fortes varices, aussi lui injecta-t-on prophylactiquement, 1 heure et demie après l'opération, 10 cc. de liquémine i-v (4000 unités), d'après les données de Lenggenhager, qui déclenchèrent une hémorragie rétro-péritonéale mortelle. On ne connaissait

pas encore le sulfate de protamine, et le syndrome d'anémie aiguë fut confondu avec une défaillance cardio-vasculaire.

Pour clore la série des mécomptes, voici enfin l'histoire d'une gestante au cinquième mois qui, pour une phlébite de la jambe gauche, reçut à domicile 150 mgr. de dicoumarol par jour pendant deux semaines, sans contrôle du taux de prothrombine. Elle nous arriva avec un temps de prothrombine à 199", en urinant du sang pratiquement pur venant des uretères. Le signe de Rumpel-Leed était négatif, et le nombre de plaquettes normal. Temps de saignement 22' et temps de coagulation 35'. Pétéchies au pharynx, et hématome à la main gauche.

En 10 jours de traitement à la vitamine K, et après quelques transfusions de sang, le temps de prothrombine revint à la normale, les urines s'éclaircirent et la malade entra en convalescence.

Il n'y eut jamais d'hémorragie génitale, mais l'enfant fut expulsé mort-né après que la femme eût quitté la clinique. A noter que nous n'avions jamais perçu les bruits du cœur, mais que la mère avait senti les mouvements avant l'hospitalisation.

Conclusion

L'étude de deux séries de malades, dont la première n'a pas bénéficié du traitement par les anticoagulants montre l'efficacité certaine de ce type de médicaments. Il ne faut toutefois pas oublier que leur apparition a provoqué une recrudescence d'intérêt pour la maladie thrombo-embolique, et que par conséquent les précautions prises pour éviter cette affection ont augmenté, qu'on l'a diagnostiquée avec plus de soin et plus fréquemment.

Cependant il ressort des chiffres que nous avons cités que les embolies récidivantes sont moins fréquentes, de même que les embolies mortelles. D'autre part, la durée de la maladie, et par conséquent de l'hospitalisation, a été réduite, et le sera encore en ce qui concerne notre pays où l'on n'ose pas encore lever les malades présentant des signes trop prononcés.

Seules sont encore mortelles les embolies imprévisibles et qui ne laissent pas au médecin le temps d'agir.

La prophylaxie de la thrombo-embolie avant et au cours de l'acte opératoire n'est pas encore au point, en tout cas pour la gynécologie, et mérite d'être appliquée avec la plus grande prudence, car les hémorragies ne sont pas rares.

CURRICULUM VITÆ

Né le 19 septembre 1917 à Genève, où j'ai suivi l'école primaire puis le Collège. Maturité classique en 1936.

Puis, inscrit comme étudiant à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève, j'ai obtenu mon diplôme de médecin en 1943.

Assistant à l'Institut de Pathologie de l'Université de Lausanne, à la Clinique chirurgicale universitaire de l'Hôpital cantonal de Genève, au deuxième service de chirurgie de l'Hôpital cantonal de Genève et à la Maternité de l'Hôpital cantonal de Saint-Gall, j'ai été nommé en 1950 chef de clinique adjoint à la Maternité de l'Hôpital cantonal de Genève.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN A.W., LINTON R.L. et DONALDSON G.A. : J. A. M. A. 133, 1268, 1947.
- ALLEN A.W. : Surgery Gynecology and Obstetrics 84, No 4 A, 519, 1947.
- ALLEN E. V. : J. A. M. A. 135, 15, 1947.
- ASHWORTH C. T. et McKEMIE J. F. : J. A. M. A. 126, 806, 1947.
- AYCOCK Th. B. et HENDRICK J. W. : J. A. M. A. 133, 1258, 1947.
- BAUER G., CRAFOORD Cl., HELLSTEN W. et JORPES E. : Nordisk Medicin 16, No 49, 3277, 1942.
- COPLEY A. L. et STENFKO P. L. : Surgery Gynecology and Obstetrics 84, No 4, 451, 1947.
- CRAFOORD Cl. : Acta chir. scand. 79, 407, 1937.
- DEUTSCH E. : Wiener klin. Wchsch. 32, 1, 1947.
- DUBOIS-FERRIERE H. : Praxis 38, 704, 1944.
- EVANS J. et BOLLER R. : J. A. M. A. 131, 879, 1946.
- FRITSCH E. F. : Ther. Umschau 4, 1, 1947.
- GLASSON B. : J. suisse de pharmacie 10, 197, 1947.
- HELD E. : Arch. für Gynäkologie 180, 86, 1951.
- JEANNERET H. : Revue médicale de la Suisse romande 8, 581, 1944.
— J. suisse de Médecine 25, 696, 1944.
- JORPES E. : Surgery Gynecology and Obstetrics 84, No 4 A, 677, 1947.
— Oxford University Press London 1946.
- v. KAULLA K. N. et PULVER R. : Schweiz. Med. Wchsch. 33, 806, 1948.
- KOLLER F. : Ärztl. Mh. 2, 381, 1946.
— Helv. Med. Acta 11, 55, 1944.
— Helv. Med. Acta 16, 184, 1949.
- KOLLER Th. : Schweiz. Med. Wchsch. 37, 1008, 1942.
— Schweiz. Med. Wchsch. 4, 85, 1943.
- KOLLER Th. et MERZ W. R. : Gynæcologia 129, 295, 1950.
- LENGGENHAGER K. : Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1948.
- MERZ W. R. : Benno Schwabe & Co Verlag, Basel, 1949.
— Helvet. chir. Acta, Ser. B, Suppl. 6, 16 H 4, 1949.
— Helvet. Med. Acta, Ser. A 16, 217, 1949.
— Gynæcologia, Suppl. 130, 1950.
- MERZ W. R., MONSCH O. et GALLINO A. : Schweiz. Med. Wchsch. 49, 1180, 1949.
- MURRAY G. : Surgery Gynecology and Obstetrics 84, No 4 A, 665, 1947.
- PULVER R. et v. KAULLA K. N. : Schweiz. Med. Wchsch. 39, 956, 1948.
- REHN E. : Deutsche Med. Wchsch. 1-4, 18, 1947.
- REINIS Z. et KUBIK M. : Schweiz. Med. Wchsch. 32, 785, 1948.
- STATS D. et NEUHOF H. : Am. J. Med. Sci. 214, No 2, 159, 1947.
- ZILLIACUS H. : Acta Med. scand., Suppl. 171, 204, 1946.

